

## Placebo, Glaube und Wissen für eine menschliche Behandlung

Wir kennen alle die überraschenden, dankbaren oder auch störenden Situationen, wo wir bei einem Kranken eine unerklärlich positive ja wundersame Wirkung eines Medikamentes feststellen, die wir mit der Erwartung und den bekannten Daten des verschriebenen Mittels nicht erklären können. Wir haben dann die klinische Besserung, ja sogar die Heilung des Patienten beobachtet und gesagt: « Das ist ein eingebildeter Kranker » oder « Das ist ein Placebo – Effekt. » Es sind jedenfalls klinische Erfahrungen, die uns in Erinnerung bleiben.

Für mich ist es die Begegnung mit einer etwa 40-jährigen Frau. Sie litt seit über 20 Jahren unter täglichen Kopfschmerzen. Bei der Kontrollberatung, 3 Monate später, berichtet sie vom fast gänzlichen Verschwinden der Kopfschmerzen und dankt mir für das Anhören ihrer Leiden. Nach der Mitteleinnahme befragt zeigt sie mir das säuberlich in ihrer Handtasche aufbewahrte Rezept und sagt, sie habe es nicht eingelöst, behalte es aber, man wisse ja nie! Ich habe sie seither nicht mehr gesehen. Ein Arbeitskollege, dem ich die Geschichte erzählt habe, bemerkt „Die Frau ist hysterisch und hat wohl ihre Kopfschmerzen und ihr Leiden übertrieben.“ Die therapeutische Wirkung ist auf einen Placebo – Effekt zurückzuführen und ist sehr geheimnisvoll. Glaube oder Wissen ist hier wirklich der Kern des Themas, das oft zu Diskussionen führt.

Ich möchte in euch eine solche Reise durch seltsame Krankheitsakten hervorrufen und meine Gedanken mit euch teilen. Ich lade ein: Die Bibel, Sankt Hieronymus, Montaigne, Jesus, C. Cungi, O. Peper, C. Bernard, A. Trousseau, Benedetti, Decetty, Paul Tournier, Hippocrates, um den Placebo – Effekt mit Respekt für die kranke Person besser zu verstehen.

Ich werde drei Seiten dieses Themas, das Bücher gefüllt hat, beleuchten, werde also dieses komplexe Gebiet reduzieren und vereinfachen, was eine Herausforderung ist. So werde ich nacheinander besprechen: Definition und Geschichte des Placebo aktuelles Wissen über Placebo und schliesslich die klinische Anwendung von Placebo in unserer täglichen Arbeit und der Medizin der Person.

Das **Wort Placebo** ist lateinisch die erste Person Futur von ‚*placere*‘ : ‚*ich werde gefallen*‘. Zum ersten Mal finden wir das Wort in der Vulgata, der Bibelübersetzung von Hieronymus, im Psalm 116, Vers 9: „Ich werde dem Ewigen gefallen in der Welt der Lebenden“. Wir stellen hier auch fest, dass diese Übersetzung von Hieronymus in unseren Bibeln nicht vorkommt und eine schlechte Version des jüdischen Satzes ist, der in den heutigen Übersetzungen lautet: „Ich werde vor dem Ewigen hergehen auf der Erde der Lebenden“. Man kann sich fragen, ob es sich um einen Übersetzungsfehler oder um einen von Hieronymus übertragenen Denkanstoss für den Leser handelt.

Aus der Geschichte des 14. Jahrhunderts wissen wir, dass dieser Psalm zur Totenvesper von den jungen Mönchen als „das placebo“ gesungen wurde, um von den Hinterbliebenen Gaben zu erlangen. So erhielt das Wort die Bedeutung von Heuchlertum und Schmeichelei.

Im 16. Jh. beschrieb Montaigne in den „Essais“ die Wichtigkeit von Vorstellungskraft und Vertrauen im Heilungsprozess: *„Warum behandeln die Ärzte, die schon zum voraus das Vertrauen des Patienten haben, mit so viel falschen Heilungsversprechen? Ist es nicht, damit die Kraft der Vorstellung die Wirkungslosigkeit ihres Heilstrankes ersetzen soll? Sie wissen nämlich, was einer der Meister ihres Faches geschrieben hat, dass Menschen gefunden wurden, denen allein schon das Sehen der Medizin die Operation ersetzt hat.“*

*„Eine Frau, die dachte, sie habe mit dem Brot eine Nadel verschluckt, quälte sich wie mit einem unerträglichen Schmerz im Hals, wo sie die Nadel zu spüren meinte; doch weil es weder eine Schwellung noch Veränderung von aussen zu sehen gab, brachte sie ein geschickter Mann in der Überzeugung, alles sei nur Einbildung, zum Erbrechen und warf in das Erbrochene eine verbogene Nadel hinein. In der Meinung, sie hätte die Nadel erbrochen, fühlte sich die Frau sofort von den Schmerzen erleichtert.“*

Der Begriff der Schmeichelei –mit dem Strich streicheln – gehört in diese Zeit.

Das Wort Placebo erscheint in der medizinischen Welt 1795, dann 1811 im englischen medizinischen Lexikon, dem Motherby's New Medical Dictionnary, als Definition jeder Medizin, die mehr gefällt als nützt. Daraus entsteht eine neue Bedeutung für die Ärzte: die des Banalen, Primitiven. Eine Definition, die O.Peper 1933 aufnimmt und verankert.

Der Arzt ist in der therapeutischen Beziehung nicht neutral. Er sieht die Aufgabe, dem Patienten zu gefallen, um ihm zu helfen, wenn möglich, ihn zu heilen. Sind die Wirkungen, die unsere Behandlungen erzielen, immer rational? Das Placebo und die Art, wie es der Arzt benutzt wird auf die Arzt – Patientenbeziehung abfärben. Wir finden diesen Aspekt in der modernen Definition der „therapeutischen Allianz“ von Charly Cungi. Wir werden später noch darüber sprechen.

Seit jeher erkunden Ärzte die Wirkung von Substanzen auf der Organismus des Kranken. Das ist Pharmakologie, der Art der medizinischen Wissenschaft, dem das Studium der chemischen Eigenschaften von Medikamenten und ihre Einteilung obliegt. (Larousse)Die Eigenschaften von inerten Substanzen sind im **Placebo – Effekt** enthalten. Die inerte Substanz heisst **Placebo**. Dieses Placebo gleicht einem wahren Medikament oder „verum“, da es einen eigenen Effekt auslöst, das heisst, die Substanz ist gar nicht so inert wie gemeint! Die Banalisation des Placebo-Effektes in unserer modernen Zeit hat das Placebo und den Placebo-Effekt auf Emulsionen, Parfums, Musik u.a.m. ausgedehnt. Es ist von der Bedeutung her verdreht, auf das Messelied „Ave verum corpus“ hinzuweisen: „Gegrüsst seist du wahrer Körper“. Aber hören wir dieses Lied und spüren wir den wohltätigen Effekt auf unsere Seele und unseren Körper. Ist das ein Verum - oder ein Placebo-Effekt: Durch Musik eine Emotion oder ein Wohlbefinden zu fühlen? Das Resultat zählt, nicht wahr?

Hier gibt es eine Verbindung zu den Wundern und den Wunderheilungen. Wenn wir wieder die Bibel öffnen finden wir in den Wundern die Vorläufer des Placebo – Effektes.

In Joh.9, 11: *Er antwortete: „Der Mann, den man Jesus nennt, hat einen Brei gemacht, ihn auf meine Augen gestrichen und gesagt, „Geh zum Teich Siloah und wasche dich!“ So bin ich hingegangen, habe mich gewaschen und konnte sehen.“*

In diesem Heilungsbericht finden wir die Grundlagen des Placebo – Effektes:

Ein Arzt, in diesem Fall Jesus, ist Arzt für Seele und Körper. Ein Patient: der blind Geborene, der vertraut. Ein Placebo: Speichel (regenerative Eigenschaften) und die Erde ohne offensichtlich besondere Eigenschaften. Und schliesslich die wundersame Heilung, die ein Zeugnis darstellt, also Gott gefällig ist.

Im 19. Jh. wollte Claude Bernard Medikamente prüfen und erklärt 1855 in seinem Buch „Einführung in die experimentelle Methode“: *„Wenn eine Arzt eine Behandlung anwendet, und seine Patienten heilt, ist er*

*geneigt, zu glauben, dass die Heilung seiner Behandlung zuzuschreiben ist. Man kann sich alle Tage die Illusion grösster Erfolge einer Therapie einbilden, wenn man keine vergleichende Untersuchung anwendet.“*

Dr. Armand Trousseau war in Frankreich der erste, der seinen Patienten Placebo verabreichte und ihnen sagte, es seien Medikamente. Das hat ihn dazu gebracht, eine grundlegende therapeutische Entdeckung zu machen: **Die Wirkung einer Behandlung ist abhängig vom Vertrauen, das Patient und Arzt dazu haben.**

Im Medizinischen Fachwörterbuch von 1958 (Dictionnaire des Termes Techniques de Médecine) wird eine neue Definition publiziert: *Die Placebowirkung wird jeder inaktiven Substanz beigemessen, die auf einen Menschen psychophysiologische Wirkungen hat, die zu dessen Heilung führen.*

Es bleiben mehrere Fragen zu diesem Placebo- Effekt, der in der modernen Medizin eine Bedeutung erlangt hat. Der wichtigste Hebel ist m. E. die Evidence Based Medicine (EBM). Es geht darum, die Behandlung durch Studien zu leiten, die immer genauer und besser in Form von einzelnen Studien oder Metaanalysen begründet werden. Diese Forderung führt zu einer Vermehrung der Studien und dazu, dass eine Medizin mit Beweisen durch klinische Erfahrung gefördert wird. Wir haben also die Verpflichtung, unsere Patienten nach Empfehlungen mit einem ausreichenden Wirkungsnachweis zu behandeln. Das hat uns von der Kunst der Medizin entfernt, die lediglich auf einer mitfühlenden Beziehung beruhte. Bei der Entwicklung eines Medikamentes ist der Vergleich dieses Mittels mit Placebo unverzichtbar und steht vor dem Vergleich mit anderen Mitteln. Aber dieser einfache Vergleich wird angezweifelt und zwingt zu Doppelblindstudien, wo weder der untersuchende Arzt weiss, ob er das Verum (das wahre Medikament) oder das Placebo abgibt, noch der Patient ob er das eine oder andere erhält. Hippokrates, der den Kranken und den Arzt gegen die Krankheit verbündete, sprach von einem „*Kampf oder Theaterstück mit drei Personen: Dem Kranken, dem Arzt und der Krankheit*“. Denn für den Placebo – Effekt ist das sicher so: ist der Effekt mit einem verum-Effekt vergleichbar? Hat es eine eigene Wirkung? Ist die Wirkung an die Einstellung des verschreibenden Arztes gebunden? An den Kranken der es schluckt? Wahrscheinlich an die beiden Personen im Spiel der ärztlichen Beziehung. Ist die Substanz auch wirklich so inaktiv? Diese Wirkung einer inaktiven Substanz ist seit dem Altertum bekannt. (vgl. die ägyptische Medizin) und ganz kürzlich wurde diese Wirkung mit der Wirkung homöopathischer Mittel verglichen und als identisch eingestuft. Dieser Effekt kann gemessen werden. Für die Schmerzbehandlung beträgt er zwischen 30 und 40% und ebenso bei Asthma, Ekzem, Duodenalulcus... bei allen psychosomatischen Krankheiten. Können moderne Medizin, die künstliche Intelligenz, die Medizin ohne Arzt, die digitalen Entscheidungshilfen den Placebo-Effekt nutzen? Welche Vertrauenswürdigkeit gibt es für die Resultate, die aus Millionen von Daten auf diskutabler Basis generiert werden? Viele Fragen, wenige Antworten, „*Sicherheitsinseln in einer Welt der Unsicherheit*“ (E. Morin).

## **Die Neurowissenschaften und der Placebo-Effekt : ein neues Abenteuer**

Für die gestellten Fragen müssen wir versuchen, besser zu verstehen, was sich hinter dem Placebo und seinem Effekt versteckt.

Vorerst eine Unterscheidung : der **Nocebo – Effekt**, die schädliche Wirkung, die ein inaktiver Stoff provozieren kann. So wurde festgestellt, dass je nach Stimmung, negativer Einstellung des Arztes die Wirkung änderte: „Ich gebe ihnen eine kleine Pille, hoffentlich hat sie nicht zu viele Nebenwirkungen für sie.“ Die Wirkung wird in ca 30% der Fälle negativ beeinflusst werden. Der kompetente, am Spital tätige, anerkannte Arzt, für den man viele Kilometer zurückgelegt hat, wird eher einen Placebo-Effekt induzieren und desto eher, wenn er optimistisch ist. Und je nach Patient wird die Wirkung des Mittels mit seinem Vertrauen, seinem Verständnis für die Therapie, seiner Einstellung, die Einnahmeregeln zu befolgen, besser oder schlechter. („Wenn das Mittel nichts nützt? Wenn ich Magenschmerzen bekomme? Wenn ich Schwindel bekomme?“). Eine negative Erwartung wird das therapeutische Resultat verschlechtern und neue Symptome im Zusammenhang mit der Mitteleinnahme schaffen.

„Die Reaktion auf Placebo hängt mehr von den Begleitumständen als von der individuellen Veranlagung ab.“ (Lasagna et al. 1980). Diese Arbeit hat die Bedeutung der Begleitumstände dargestellt.

Als Begleitumstände mit Einfluss auf den Placebo – Effekt wurden in vielen Studien folgende Beispiele erwähnt:

- Grösse der Tablette : grosse Tbl haben eher positive Wirkungen
- Geschmack des Mittels : je bitterer desto wirksamer
- Farbe der Tabletten/Kapseln (Industriestudien)
  - blau oder blassrosa : anxiolytisch
  - rot : Stimulierend
  - braun: abführend...
- Applikationsart : je technischer, desto wirksamer.
- Medikamentenkosten : je teurer, desto besser. Freud hatte das gut verstanden !

...und viele andere Beobachtungen, die ein guter Kliniker nutzen kann. Aber es braucht Beweise.

Wenn es Placebo – Wirkungen gibt, wie entstehen sie? Die Kenntnis der Hirnfunktionen durch die funktionelle Magnetresonanztomographie, die Protonenemissionstomographie mit scan (PET scan) und die Bildgebung der zerebralen Verbindungen geben uns einige Antworten und werfen ebenso neue Fragen auf.

Der Schmerz dient als Basis für solche Untersuchungen. Levine J.D. et al. haben 1978 in Lancet „*The mechanism of placebo analgesia*“ publiziert. Diese Arbeit hat den Zahnschmerz, der durch Placebo um 39% reduziert wurde, zum Modell genommen. Durch Naloxon, das die Morphinrezeptoren blockiert, wird der Placebo-Effekt aufgehoben. So schloss man, dass der Placebo-Effekt mit den Endorphinen zusammenhängt. Die Wirkung ist also von der Qualität des Endorphinsystems abhängig.

Zahlreiche Studien zeigten in der Folge bei der Placeboreaktion eine Endorphinsekretion im Gehirn: im nucleus griseus und im Hirnstamm.

Ein anderer sehr bekannter Placeboforscher, Benedetti, zeigte, dass das Neurotransmittersystem, das die Placeboreaktion begleitet, durch Blockierung des Cholezystokinins aktiviert werden kann. (*‘Potentiation of placebo analgesia by proglumide’*, in Lancet).

In Schmerzmodellen und bei Parkinsonpatienten konnte gezeigt werden, dass die Placebo-Reaktion an die Dopaminsekretion im corpus striatum gebunden ist. Dopamin und die Endorphine sind aber die Stimulationselemente des emotionalen Teils beim Schmerzempfinden. Rangville in Canada fand ähnliche Resultate, indem er Patienten in Hypnose schmerzhaften Reizen aussetzte. Es lässt sich davon ableiten, dass alle Methoden der Relaxation und der Emotionsverarbeitung den Opioid/Placeboeffekt verstärken. Es ist also ein Effekt, den es zu nutzen gilt und der Teil der therapeutischen Antwort ist.

Arbeiten, die die *Empathie* erforschen, lassen Hirnfunktion und Placebo ebenfalls besser verstehen. Empathie ist das Teilen der Emotionen mit einem anderen, das Empfinden des Unterschieds zwischen sich und dem anderen, die Regulation der eigenen Emotionen. Die Bildgebung erkundet die Wirkung aktiver und unmittelbarer Empathie bei jedem Menschen angesichts des Leidens des anderen. Die Studien von Decety (2010) und Benedetti (2015) zeigen, dass die therapeutische Antwort durch eine empathische Haltung verbessert wird. Diese vermindert den Schmerz, das damit verbundene Unbehagen und das begleitende Leiden.

Auch hier vereint die Heilung des Aussätzigen den Placebo – Effekt mit der Empathie von Jesus für den Leidenden.

In Markus 1, 40-44 :

*„Und es kam zu ihm ein Aussätziger, der bat ihn, kniete nieder und sprach zu ihm: Willst du, so kannst du mich reinigen. Und es jammerte ihn, und er streckte seine Hand aus, rührte ihn an und sprach zu ihm: Ich will's tun; sei rein! Und alsbald wich der Aussatz von ihm, und er wurde rein. Und Jesus bedrohte ihn und trieb ihn alsbald von sich und sprach zu ihm: Sieh zu, dass du niemandem etwas sagst; sondern geh hin und zeige dich dem Priester und opfere für deine Reinigung, was Mose geboten hat, ihnen zum Zeugnis.“*

Aus diesen Studien lässt sich schliessen, dass der Placebo-Effekt von den Endorphinen (Schmerz) und vom Dopamin (Koordination) in Verbindung mit dem nucleus accumbens (Vergeltung) abhängt. Die Wissenschaft lehrt mich wenig aber sie rationalisiert, präzisiert, bestärkt den Kliniker, überzeugt die, die nur das glauben, was sie sehen und schliesslich stellt sie eine Menge neuer Fragen ohne Antworten...

## Placebo und Klinik

Wir nutzen den Placebo – Effekt alle Tage in unserer Sprechstunde einfach durch die Annahme des anderen Menschen, seines Leidens, durch ein aufmerksames Zuhören, aber -wie Mr Jourdain, der Bourgeois Gentilhomme von Molière, Prosa macht - ohne es zu wissen.

Eine neuere Studie zeigt, dass ein Patient in Europa immer weniger Zeit bekommt, sein Leiden und seine Fragen vorzubringen, bevor der Arzt ihn unterbricht und *seine* Fragen stellt. Die Arbeiten von Sigmund Freud haben die Eigenschaften der Arzt-Patientenbeziehung gut aufgezeigt. Er brauchte den Ausdruck der „Übertragung“.

Der Placebo-Effekt ist direkt mit der Qualität unserer Patientenbeziehung verbunden. Er führt zur Beziehung zurück, die wir mit der kranken Person haben, nicht mit dem kranken Organ. Aus dieser Beziehung heraus machen wir ein Bündnis mit der Person und verbinden uns mit ihr, um gegen die Krankheit zu kämpfen oder Schaden zu vermeiden, wenn die Krankheit chronisch ist. Dieses Bündnis kann vom Arzt nicht gelöst werden. Charly Cungi ruft uns zu dieser therapeutischen Allianz auf und professionell (unsere wissenschaftlichen Kenntnisse sind unabdingbar), empathisch (empfindsam für das Leiden der anderen), warmherzig (die Menschen lieben) und authentisch (die Sprache der Wahrheit sprechen) als Therapeuten zu wirken. Dieser letzte Punkt scheint mir essentiell. Wir haben zu oft von Ärzten und Pflegepersonen gehört und gesehen, wie sie Placebo in abstossender Weise anwandten: „Ich habe die Kapsel geleert und sie ihm gegeben. Darauf war er ruhig, Er hatte keine Schmerzen.“ Schlussfolgerung: „Das ist nur Theater!“ Armer Therapeut: das Leiden des Kranken zurückweisen, blind sein für seine eigenen therapeutischen Möglichkeiten, die menschliche Beziehung verpassen!

Wahrhaftig sein, das ist wahrscheinlich, wie Paul Tournier in seinem Buch „Médecine de la Personne“ schreibt und Hippokrates zitiert (,Medicus curat, natura sanat, Deus salvat') : „**die Natur heilt, das heisst die Lebenskraft, die Gott dem Menschen schenkt**“.

Wir sind mit Bescheidenheit gesagt nur Ärzte, die den Patienten erlauben „*immer gehört, oft erleichtert, manchmal geheilt zu werden*“ (Louis Pasteur). Alle Waffen können den Kranken vorgeschlagen werden. Wir müssen mit ihm auswählen, was am geeignetsten ist ohne wundersame Erwartungen aber mit dem Wunsch, die Fehler im Leben des Kranken zu korrigieren, die Verirrungen, die ihn zu unserer Begegnung geführt haben. Eine einzigartige Begegnung zwischen einem Arzt und einer Person!

Die Wirkungen unserer Rezepte sind nicht alle bekannt. Das Placebo verdeckt mit seinem Schleier der Ungewissheit unsere gewagten Prognosen. Mögen sie denen wohl tun, die uns Vertrauen schenken!